

評価者 構成員:横井 香平 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 費用対効果は検討されるべきである。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する標準治療であるニボルマブ単剤投与に対し、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法の臨床的有用性(殺細胞性抗がん剤による上乗せ効果)をランダム化比較にて評価する臨床試験であり、その有用性が確認できれば有益と思われる。 日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン 2016年版」による「IV期非小細胞肺癌の2次治療」では、EGFR、ALK、ROS1といったドライバー遺伝子変異を有する場合、1次治療で分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害薬:TKI)が未使用の場合の2次治療では、ニボルマブよりも高い推奨グレードにてTKI治療が推奨されている。本試験ではドライバー遺伝子変異を有する患者に対する分子標的薬の位置付けが当初明確にされていなかったが、「ドライバー遺伝子変異陽性の場合、ガイドラインで推奨されるTKI治療が先行されていること(遺伝子変異ごとに、それぞれ1次または2次治療まで、具体的に推奨されるTKI治療が終了していること)」という一文を試験実施計画書の適格規準に記載することとなり適とした。

先進医療会議構成員（横井構成員）からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブとニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第 II/III 相試験（TORG1630）

平成 29 年 9 月 26 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. TORG1630 試験では、ドライバー遺伝子変異を有する症例に対する分子標的薬の位置付けについて明確にされていないことが問題点として挙げられる。

選択基準に「EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 治療、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK-TKI 治療はレジメン数にカウントしない」と規定されているが、TKI 治療を先行しているべきか否かについては記載がない。

日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン 2016 年版」においては、「IV 期非小細胞肺癌の 2 次治療」では、EGFR、ALK、ROS1 といったドライバー遺伝子変異を有する場合、1 次治療で分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害薬：TKI）が未使用の場合の 2 次治療では、ニボルマブよりも高い推奨グレードにて TKI 治療が推奨されている（以下の要約、別添の図を参照のこと）。

要約

1. EGFR 遺伝子変異陽性（メジャー変異：エクソン 19 欠失もしくは L858R）
 - ① 1 次治療として EGFR-TKI 未治療であれば、第 1・2 世代の EGFR-TKI が推奨グレード A
 - ② 1 次治療として EGFR-TKI 既治療で T790M 陽性であれば、オシメルチニブが推奨グレード A
2. EGFR 遺伝子変異陽性（マイナー変異）
 - ① 1 次治療として EGFR-TKI 既治療で T790M 陽性であれば、オシメルチニブが推奨グレード A
3. ALK 融合遺伝子変異陽性
 - ① 1 次治療として ALK-TKI 未治療であれば、アレクチニブが推奨グレード A
4. ROS1 融合遺伝子変異陽性
 - ① 1 次治療としてクリゾチニブ未治療であれば、クリゾチニブが推奨グレード A

以上から、患者に不利益がないように、各ドライバー遺伝子変異陽性の場合、下記のいずれかの対応を採るべきと考えるが如何か。

- ① ドライバー遺伝子変異陽性の場合、「肺がん診療ガイドラインでは各遺伝子変異に対する TKI の方が推奨度が高い」ということを必ず説明し、その後に承諾を得る（患者説明文書に本事項は記載されることが必要）。
- ② 「ドライバー遺伝子変異陽性の場合 TKI 治療が先行されていること」を登録基準に明記する。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ドライバー遺伝子変異陽性の場合はTKI治療の先行が優先されるべきであることはご指摘のとおりです。プロトコール記載の0.概要 0.1.シエーマ(p2)、0.3. 対象 適格規準 3)(p2)、4患者選択基準 4.1適格基準 3)(p16)にて、下記のように記載をさせていただきます。

「3)前治療歴が2レジメン以内である症例。EGFR遺伝子変異陽性症例に対するEGFR-TKI治療、ALK遺伝子転座陽性症例に対するALK-TKI治療はレジメン数にカウントしない。

なお、maintenance治療はcontinuous maintenanceは1レジメン、switch maintenanceは2レジメンとカウントする。

- ・ EGFR遺伝子変異陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のEGFR-TKI治療後で増悪が確認され、1週間経過しているもの。
- ・ ALK遺伝子転座陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のALK-TKI治療後で増悪が確認され、1週間経過しているもの。
- ・ 術後補助化学療法が行われた症例は最終投与日から1年以内、術前補助化学療法が行われた症例は手術日から1年以内に再発した場合、補助化学療法を1レジメンとしてカウントする。ただしUFTはレジメンに含めない。」

EGFR遺伝子変異陽性症例とALK遺伝子転座陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のTKI治療後でないと登録基準を満たさず、「ドライバー遺伝子変異陽性の場合にはTKI治療が先行されていること」を規定いたしております。分かりづらい記載となっておりましたら、申し訳ございませんでした。

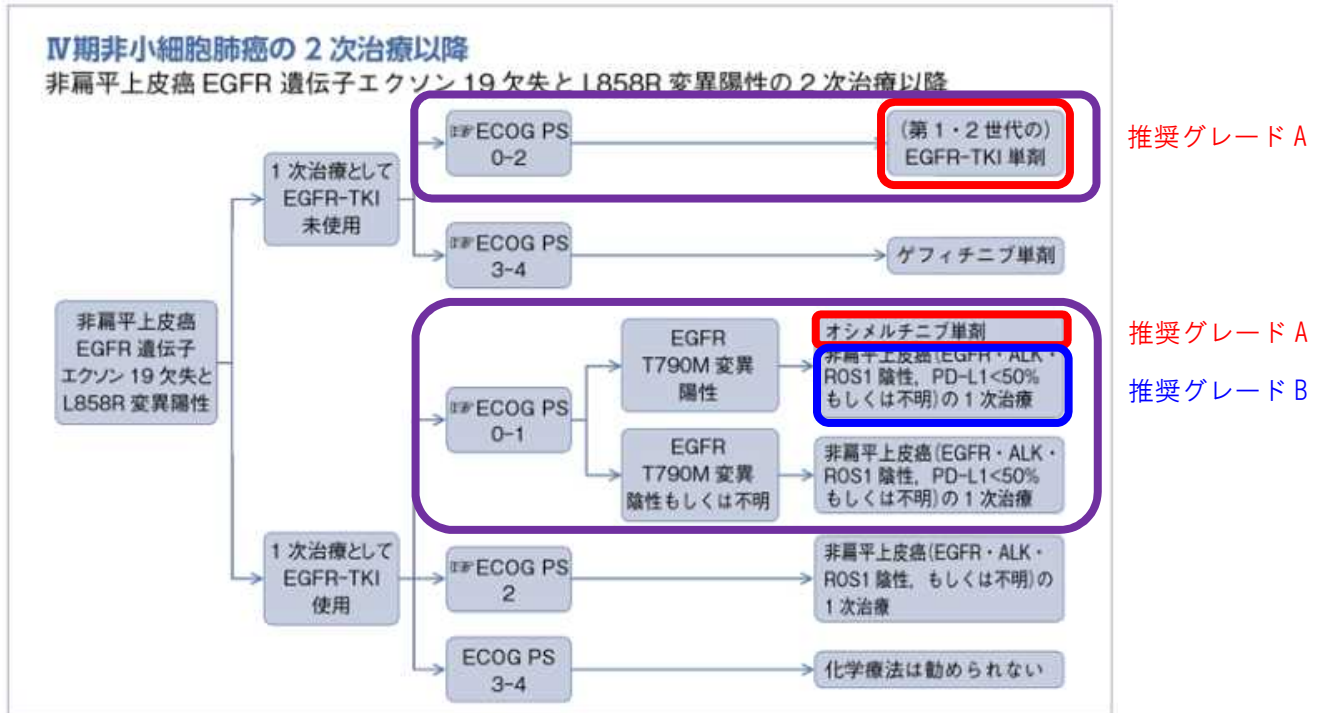
また、患者説明文書への「肺がん診療ガイドラインでは各遺伝子変異に対するTKIの方が推奨度が高い」という説明につきましては、前述のとおり、ドライバー遺伝子変異陽性の場合にはTKI治療を先行した後の症例が登録対象となるため、追記は不要と考えております。

以上

<別添>

以下、各ドライバー遺伝子変異陽性における治療樹形図と、本文中の推奨度の表記を記載した。なお、 がプロトコル上の該当症例であるが、 に該当する患者にはプロトコル治療に優先すべき治療が存在する。

1. 非扁平上皮癌EGFR遺伝子変異陽性(メジャー変異:エクソン19欠失もしくはL858R)



6-1. 非扁平上皮癌, EGFR遺伝子エクソン19欠失とL858R変異陽性 1次治療としてEGFR-TKI未使用の2次治療以降: PS 0-2

推奨

(第1・2世代の)EGFR-TKI単剤を行うよう勧められる。

(グレードA)

6-3. 非扁平上皮癌, EGFR遺伝子エクソン19欠失とL858R変異陽性 1次治療としてEGFR-TKI使用の2次治療以降: PS 0-1

推奨

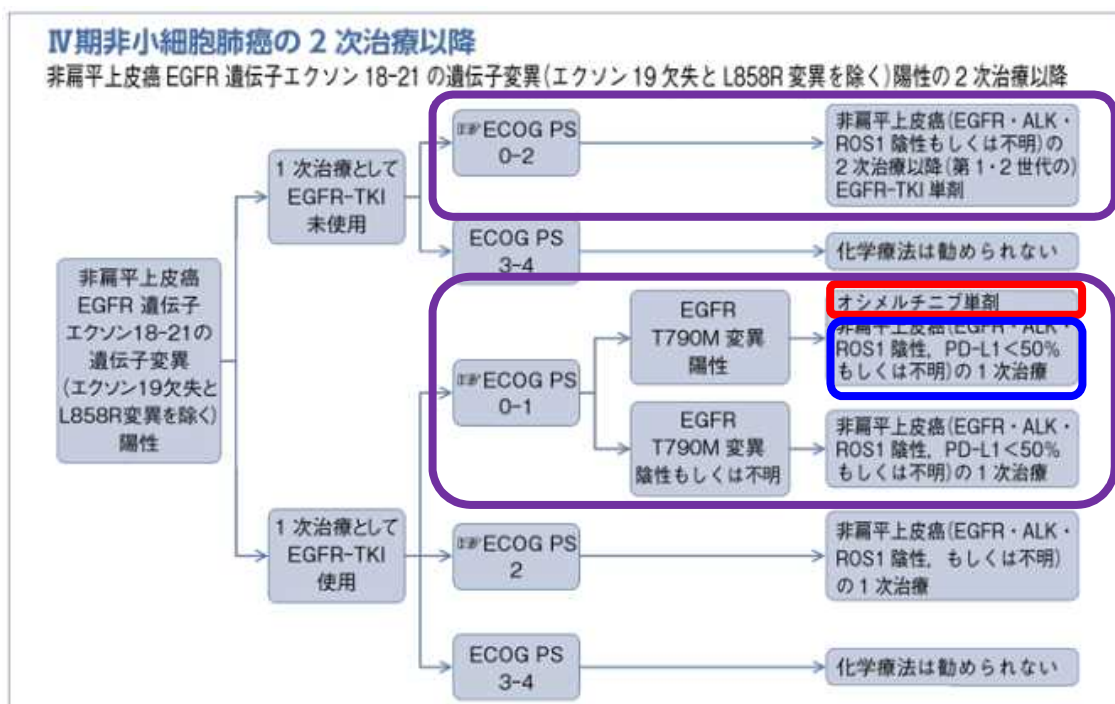
a. EGFR T790M変異陽性ではオシメルチニブ単剤を行うよう勧められる。

(グレードA)

b. 非扁平上皮癌(EGFR・ALK・ROS1陰性、PD-L1陽性細胞<50%もしくは不明)の1次治療: PS 0-1で推奨されるレジメンを行うよう勧められる。

(グレードB)

2. 非扁平上皮癌 EGFR 遺伝子変異陽性（マイナー変異）



6-6. 非扁平上皮癌, EGFR遺伝子エクソン18-21の遺伝子変異(エクソン19欠失とL858R変異を除く)陽性

1次治療としてEGFR-TKI使用の2次治療以降: PS 0-1

推奨

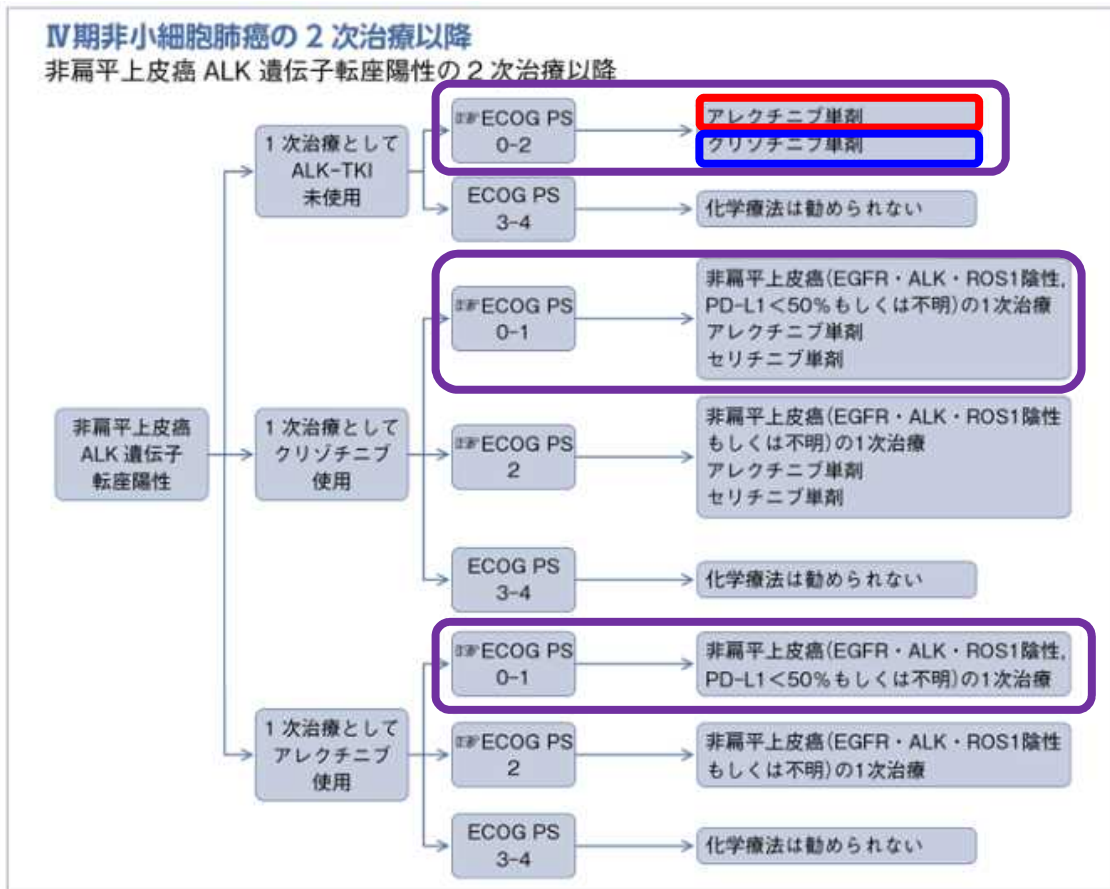
- a. EGFR T790M変異陽性ではオシメルチニブ単剤を行うよう勧められる。

(グレードA)

- b. 非扁平上皮癌(EGFR・ALK・ROS1陰性, PD-L1陽性細胞<50%もしくは不明)の1次治療: PS 0-1で推奨されるレジメンを行うよう勧められる。

(グレードB)

3. 非扁平上皮癌 ALK 融合遺伝子変異陽性



推奨グレードA
推奨グレードB

全てが推奨グレードB

6-8. 非扁平上皮癌, ALK遺伝子転座陽性

1次治療としてALK-TKI未使用の2次治療以降: PS 0-2

推奨

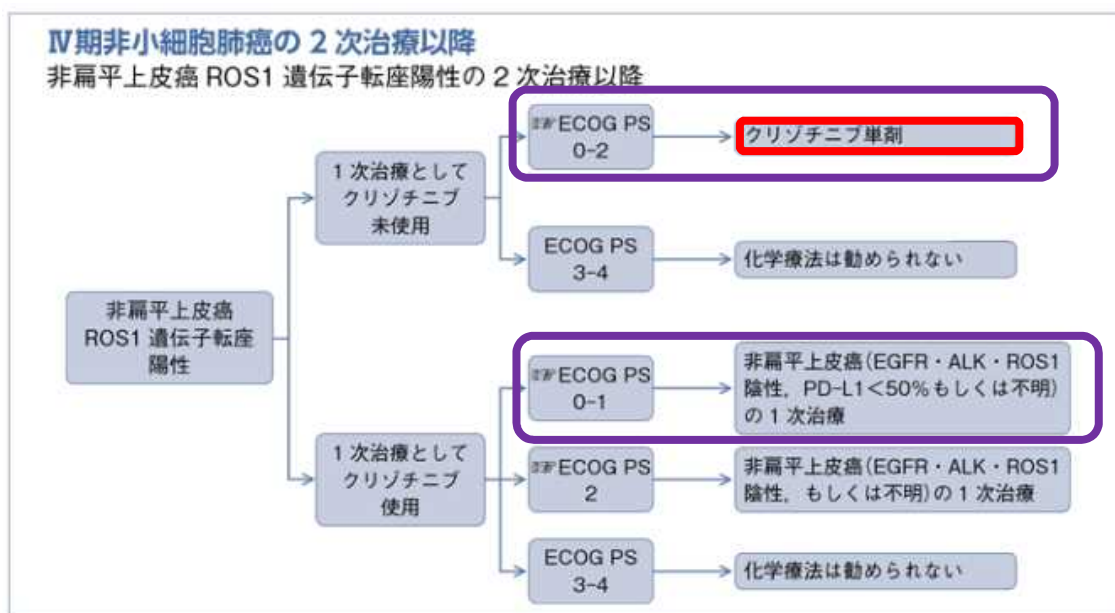
a. アレクチニブ単剤を行うよう勧められる。

(グレードA)

b. クリゾチニブ単剤を行うよう勧められる。

(グレードB)

4. 非扁平上皮癌 ROS1 融合遺伝子変異陽性



推奨グレードA

6-13. 非扁平上皮癌, ROS1 遺伝子転座陽性

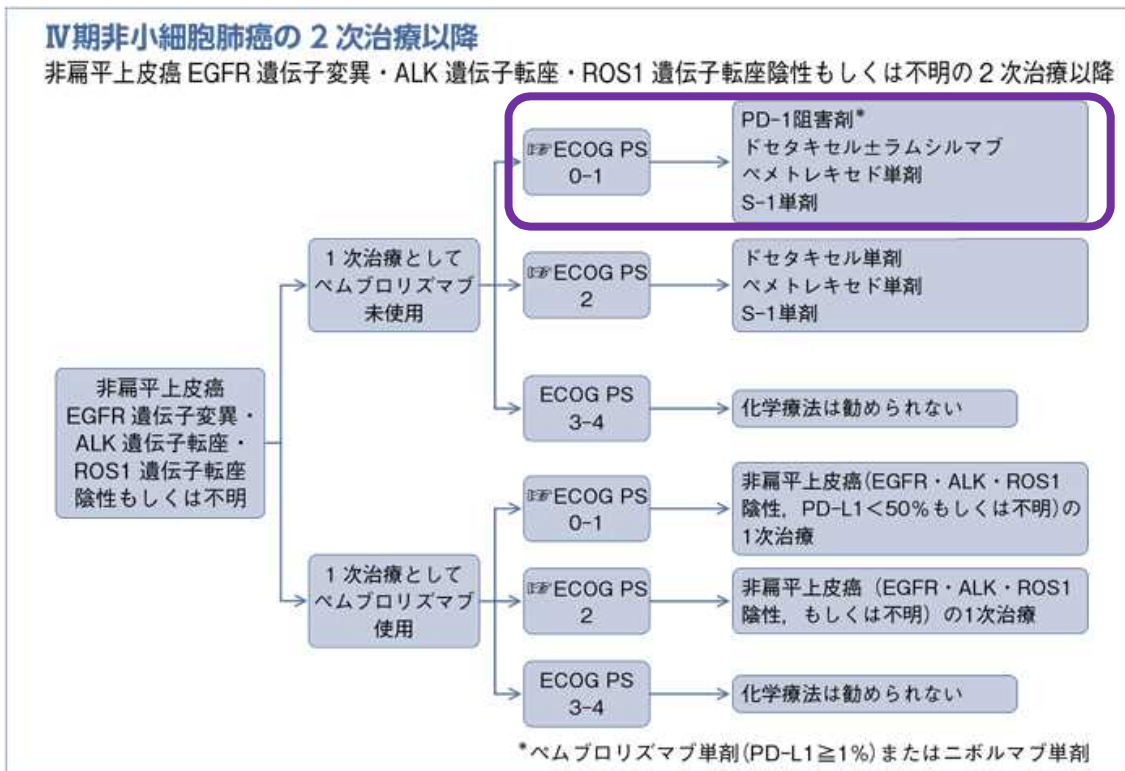
1次治療としてクリゾチニブ未使用の2次治療以降 : PS 0-2

推奨

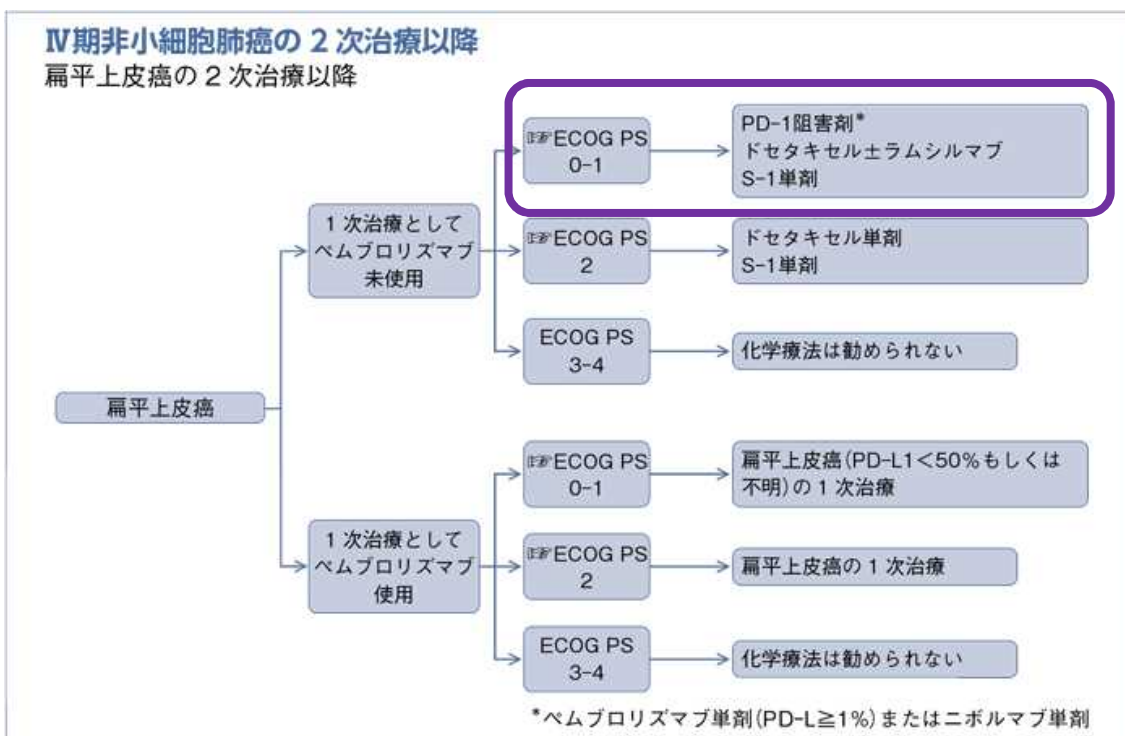
クリゾチニブ単剤を行うよう勧められる。

(グレードA)

5. 非扁平上皮癌 EGFR・ALK・ROS1 陰性もしくは不明



6. 扁平上皮癌



先進医療会議構成員（横井構成員）からの指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブとニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第II/III相試験（TORG1630）

平成29年9月29日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 前回の指摘事項に対する回答では、EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子変異陽性例に対する初回治療方針については回答されているが、指摘事項に対しては一部（以下の要約の網掛け部分のみ）しか回答されていないと考える。

要約

1. EGFR 遺伝子変異陽性（メジャー変異：エクソン 19 欠失もしくは L858R）
 - ① 1次治療として EGFR-TKI 未治療であれば、第1・2世代の EGFR-TKI が推奨グレード A
 - ② 1次治療として EGFR-TKI 既治療で T790M 陽性であれば、オシメルチニブが推奨グレード A
2. EGFR 遺伝子変異陽性（マイナー変異）
 - ① 1次治療として EGFR-TKI 既治療で T790M 陽性であれば、オシメルチニブが推奨グレード A
3. ALK 融合遺伝子変異陽性
 - ① 1次治療として ALK-TKI 未治療であれば、アレクチニブが推奨グレード A
4. ROS1 融合遺伝子変異陽性
 - ① 1次治療としてクリゾチニブ未治療であれば、クリゾチニブが推奨グレード A

すなわち、EGFR 遺伝子変異陽性かつ EGFR-TKI 既治療症例での T790M 陽性症例と、ROS-1 融合遺伝子変異陽性症例における初回標準治療については、「肺癌診療ガイドライン 2016 年度版」に基づいた場合、それぞれオシメルチニブ、クリゾチニブといった TKI 治療が、殺細胞性抗がん剤よりも高い推奨度とされており、標準治療と考えられる。（また、クリゾチニブ治療後の ALK 融合遺伝子変異陽性肺癌における 2 次治療の TKI 治療の推奨度（特にセリチニブ）は、ASCEND-5 試験の結果を受けて、今後変わりうることも推定される）。

一方で、現在の研究実施計画書及び患者説明文書では、ドライバー遺伝子変異陽性患者において、臨床試験等の研究参加以外では TKI 治療が推奨されることの情報提供、または、TKI 治療の標準治療が終了していることを規定していない。そのため、以下のいずれかの対応を採るべきと考えるが、如何か。

- ① ドライバー遺伝子変異陽性の場合、「肺癌診療ガイドラインでは各遺伝子変異に対する TKI 治療の方が推奨度が高い」ということを必ず説明し、その後に承諾を得る（患者説明文書に本事項は記載されることが必要）。
- ② 「ドライバー遺伝子変異陽性の場合、ガイドラインで推奨される TKI 治療が先行されていること（遺伝子変異ごとに、それぞれ 1 次または 2 次治療まで、具体的に推奨される TKI 治療が終了していること）」を登録基準に明記する。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘をいただきましたとおり、ドライバー遺伝子変異陽性患者の治療については、半年単位で治療の流れが変化している現状となっており、T790M 陽性患者、ROS1 融合遺伝子変異陽性患者の治療について記載がございませんでした。今後、ドライバー遺伝子変異陽性患者について新たな治療の流れとなった際でも対応可能となるよう、ご提案いただきました「ドライバー遺伝子変異陽性の場合は、ガイドラインで推奨される TKI 治療が先行されていること（遺伝子変異ごとに、それぞれ 1 次または 2 次治療まで、具体的に推奨される TKI 治療が終了していること）」という一文を試験実施計画書の適格規準に記載いたします。

以上

「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法（整理番号 B078）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

横浜市立市民病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法
適応症：既治療の進行・再発非小細胞肺癌
内容： (先進性) わが国における 2012 年の年間肺癌死亡数は 71500 人とされている。非小細胞肺癌は全肺癌の 80-85%を占め、多くの症例が発見時には遠隔転移を有するもしくは根治的放射線照射不能の進行例であり、このような症例では薬物療法が治療の中心である。 現在のプラチナ製剤を含む治療後の既治療の進行・再発非小細胞肺癌例に対する標準治療はニボルマブ単剤であり、生存期間中央値は約 1 年といわれている。 従来の標準治療であるニボルマブ単剤にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性があり、当該治療が対象疾患のさらなる全生存期間を延長させることを期待し、当試験を考案した。 (概要) 試験方法は以下の通りである。 ① 既治療の進行・再発と診断された非小細胞肺癌症例に対して文書同意を得た後、本研究に登録する。 ② データセンターで、標準治療（A 群：ニボルマブ単剤療法）又は試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に無作為割り付けされる。 ③ 標準治療（A 群：ニボルマブ単剤療法）に割り付けられた場合、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。 ④ 試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に割り付けられた場合、ドセタキセルを 4 週間毎、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。 ⑤ この治療を中止規準に該当するまで繰り返す。 主要評価項目は、全生存期間の比較である。

(効果)

従来の標準治療の一つであるニボルマブ単剤治療にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性がある。

(先進医療に係る費用)

本研究では、試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に割り付けられた患者のニボルマブは小野薬品工業株式会社から無償提供された薬剤を用いる。

本技術にかかる総費用は 2,244,898 円である。先進医療に係る費用は 1 サイクル分が 1,866,843 円で、このうち薬剤費 1,853,818 円については企業より無償提供されるため、患者負担額は 13,025 円である。なお、効果があれば、サイクルを繰り返す。

申請医療機関	横浜市立市民病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議 新規申請時】

(1)開催日時：平成 29 年 5 月 18 日（木）16:00～17:35

（第 58 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

横浜市立市民病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 58 回先進医療技術審査部会資料 2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B078 に対する第 58 回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

【第2回目審議 変更申請時】

(1)開催日時：平成29年8月24日（木）16:00～18:05
（第61回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

横浜市立市民病院からの新規医療技術に関する試験計画変更申請について、有効性・安全性等に関する審議が行われ、了承された。

（変更概要）

（別紙3）第61回先進医療技術審査部会資料3-1 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

横浜市立市民病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B078)

評価委員 主担当：藤原
副担当：田島 副担当：手良向 技術専門委員：－

先進医療の名称	既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法
申請医療機関の名称	横浜市立市民病院
医療技術の概要	<p>現在、ニボルマブの承認要件では他の抗がん剤との併用が認められていない。化学療法（ドセタキセル）が癌に対する免疫応答を賦活化させる作用によって、免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ）の効果が増強することを期待し、既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する試験治療群（ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）の臨床的有用性を標準治療群（ニボルマブ単剤療法）とのランダム化比較にて評価する。</p> <p>標準治療（A 群：ニボルマブ単剤療法）：ニボルマブを 2 週間毎で投与 試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）：ドセタキセルを 4 週間毎、ニボルマブを 2 週間毎で投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：全生存期間（OS） ・ 副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、有害事象発生割合、奏効割合 ・ 予定試験期間：5 年（登録期間：3 年、追跡期間 2 年） ・ 予定症例数：350 例

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書について事前の指摘に従い所要の修正がなされ、概ね問題点が解消したので適とした。 補償は無いが、付保を検討したものの補償対象とならず、また対象が既治療の進行・再発癌であることから、止むを得ないと考えて適とした。 患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 第II/III相試験というやや複雑なデザインですが、計画は十分検討されていると思います。事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	350 例		予定試験期間	5 年（登録期間：3 年、追跡期間 2 年）
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 製薬企業から 3 年の登録期間、登録終了後 2 年の追跡期間（総研究期間 5 年）予定症例数 350 人のランダム化比較試験に対して 3 億円弱の資金が T O R G に入っているため、再委託先も含め、研究経費の積算根拠は詳細に確認する必要がある。				

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセ
タキセル併用療法

平成 29 年 4 月 26 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 1 回目の中間解析について、試験計画書 2. 4. 3③において、登録を一時中止するとなっており、12. 3. 1、12. 3. 2 では試験治療 B 群の 50 例のデータが集積した時点で解析を行うとなっています。中間解析の評価項目が 6 か月無増悪生存割合であれば、すべての対象の 6 か月経過後のデータを用いて中間解析を行うべきと考えますが、2. 4. 3④には登録を一時中止しない可能性も示唆されており、その点が明確ではないと思います。また、中間解析を全登録例に相当する対象で実施するのか、FAS に相当する対象で実施するのか不明です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いた通り、1 回目の中間解析は、試験治療 B 群の 50 症例のデータが集積した時点で行う予定です（12. 3. 1, 12. 3. 2 節）。6 か月経過後のデータを用いて中間解析を行うため、基本的には 50 症例目の 6 か月経過後のデータが確定するまで登録は一旦中止する予定です（2. 4. 3③）。ただし、50 症例が登録された時点において、すでに判明している 6 か月無増悪生存数によっては、50 症例すべての 6 か月無増悪データの確定を待たなくとも、閾値が棄却できることが事前に明らかになるケースがあります。そのような場合、登録は一時中止いたしません（2. 4. 3④）。ただし、登録を継続する場合でも第 II 相部分の効果安全性委員会を開催し、副次評価項目の安全性情報等から第 III 相部分の継続可否の審議は実施する予定です。

中間解析の解析は FAS で実施いたします。不明瞭で申し訳ありません。
12. 3. 2 中間解析の方法に明記いたしました。

2. 1 回目の中間解析について、Grade3 以上の肺臓炎発生割合（8 週間以内）を評価することになっています。8 週間以内に半数以上が発生することは過去のデータから示されていますが、新規治療ですし、過小推定になる可能性もあるため、16 週間または 24 週間以内の発生を評価した方がよいと考えますが、いかがでしょうか。また、中間評価で点推定値 10%という規準を用いていますが、許容最大値を設定し、推定誤差を考慮して、信頼区間またはベイズ流事後確率などを用いた規準の方が妥当と思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。非小細胞肺癌でのニボルマブ単剤での間質性肺炎の発現時期の中央値は約 6 週間と報告されていること（オプジーボ点滴静注適正使用に関する副作用発現頻度より）から、これよりも長めの 8 週時点と設定しました。臨床経験上、8 週以降に生じる肺臓炎はあまりないと考えており、臨床的には 8 週時点での肺臓炎発生割合での施行は適当と考えております。

肺臓炎発生割合の判断規準に関するご指摘についてもありがとうございます。一般的にはおっしゃる通りだと思います。しかし、1 回目の中間解析では 50 例以下での判断、特に 20 例や 30 例で、発現率があまり高い事象を判断するかが重要になってきます。信頼区間による判断ですと、上限値が xx%を超えた場合に、あるいは、下限値が xx%を超えた場合に試験を中止するという判断規準になると思いますが、たとえば、30 例中 3 例の両側 95%信頼区間は(2%-26%)、両側 80%信頼区間は(3.7%-21%)と広くなり、適切な threshold を定めるのは難しい状況です。ベイズ流事後確率についても同様です。以上が点推定値で規準を設定した理由であります。

3. 試験計画書 12.2 に定期モニタリングの結果によっては、盲検下でのサンプルサイズの再設計を考慮する旨の記載がありますが、サンプルサイズ再設計の根拠として正式なデータ固定を行わない定期モニタリングの結果を用いることは問題ないでしょうか。また、2 回目の中間解析についても正式なデータ固定を行うのかどうかは明確ではないと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。全生存率が予想よりも高かった場合にイベント数不足になり検出力の低下を招きますので、予定した検出力を保持できるように、盲検下でサンプルサイズの再計算を行います。再計算に用いるのは2群マージした全生存データです。ご指摘のとおり、データ固定を行っていないデータで再計算を行いますが、全生存期間ですのでハードなエンドポイントであり、経験上あまり問題は生じないこと、また、目的はサンプルサイズの「見積り」ですので、DCFを発行して完全に固定された生存データを使用した再計算は今回予定しておりません。

2 回目の中間解析については正式なデータ固定を行います。不明瞭で申し訳ありませんでした。その旨、記載を変更いたしました。

4. 試験計画書 12.3.2 の無効中止のところ、生存曲線が下回る、生存曲線的位置関係というのは主観的にしか判断できないと思いますが、客観的な規準は必要ないでしょうか。また、頻度流のデザインなので、ベイズ予測確率ではなく予測検出力の方が一般的と思います。

【回答】

無効中止に関しては、ベイズ予測検出力（”予測確率”は誤記でした。申し訳ありません）10%を基準といたします。その旨、記載を変更いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法

2017年5月8日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 1回目の中間解析は、最初の50名全員の6か月（無増悪生存割合）と8週間（肺臓炎発生割合）の結果を待たなくても、第3相への移行が可能となる場合があることは理解しました。ただし、肺臓炎の発現時期の中央値が6週間なので8週間に設定したという根拠については、6週間以内に50%しか発現しないのですから、過小推定を避けるために8週間以内に何%が発現するであろうという予測が必要と思います。また、許容できない最大の発現確率を設定しない理由もこの回答からは不明であり、点推定値を10%とした根拠、すなわち、推定誤差を無視して、2/20、3/30、4/40、5/50であれば継続して、2/19、3/29、4/39、5/49であれば中止する根拠が不明確だと思いますがいかがでしょうか。ちなみに、推定誤差を考慮すれば、例えば2/19、3/29では中止しない規準を作ることは可能であり、統計的にも妥当と思います。

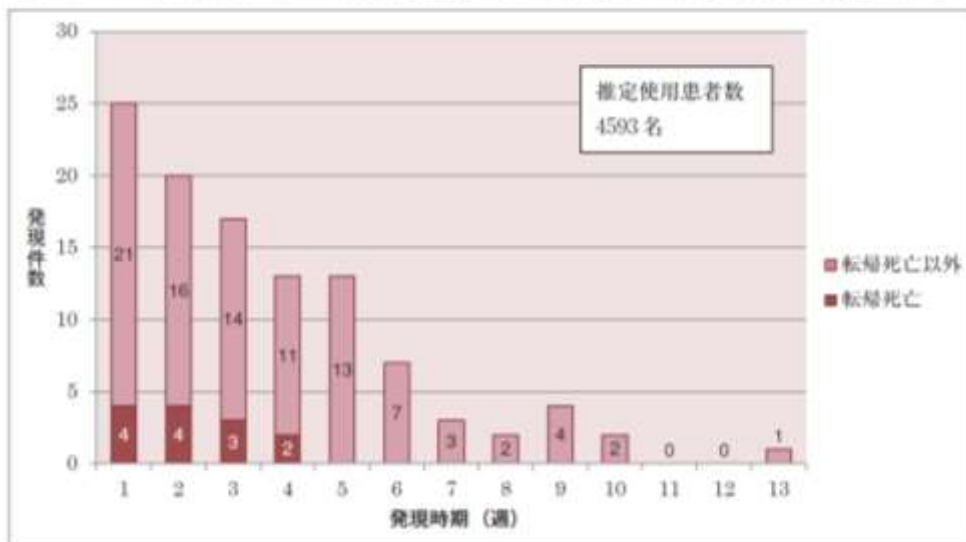
【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- ドセタキセルにニボルマブを併用することによる $\geq G3$ 肺臓炎の頻度は正確なデータはありませんが、ドセタキセル以外の化学療法とニボルマブ併用の $\geq G3$ 肺臓炎の頻度は7~13%との報告があります（Rizvi NA, et al: J Clin Oncol 34: 2969-2979. 2016）。ご指摘を頂き、 $\geq G3$ 肺臓炎の許容限界（閾値）を7%に変更します。ドセタキセル単剤の $\geq G3$ 肺臓炎の頻度が5%弱と予想されますが、併用療法に期待する上乗せ効果（ハザード比0.75）に見合い、かつ臨床的にも許容できる値として7%と設定しました。もし7%を上回ることが統計学的に示されるような $\geq G3$ 肺臓炎の発現率が観測された場合、ニボルマブ+ドセタキセルは期待される上乗せ効果があっても、臨床導入は困難と判断いたします。
- ニボルマブの安全性・適正使用情報から肺臓炎（全グレード）の発現時期の解析は以下ようになります。また、ドセタキセルが起こす肺臓炎についても6~8週以内に生じることが多いです。ご指摘頂きました通り、過小推定を避けるために、評価時期を8週時点から12週時点とす

ることに変更しました。

オプジーボ・非小細胞肺癌での初回投与開始からILD発現までの時期（発現日不明例は除く）



出典：ニボルマブの安全性・適正使用情報

- 第II相試験では有効性と安全性の co-primary endpoints を設定しています。有効性については統計学的な規準を設定していましたが、安全性に関しては設定しておりませんでした。ご指摘を受けまして、「両側 80% 信頼区間の下限値が 7% を上回った場合に、化学療法とニボルマブ併用の \geq G3 肺臓炎の発現率は臨床的に許容されず、第III相には進まない」という判断規準を設定いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答3

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法

平成 29 年 5 月 2 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 説明文書「2. この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について」において、進行期の説明で「転移している状態」と「周りの臓器に広がっている状態」の違いが分かりません。分かるように説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「周りの臓器に広がっている状態」とは他臓器へ転移を認めないものの、周囲の臓器に浸潤・播種をして胸水や心嚢水の出現をきたしているものの意味で記載しています。患者にもわかるよう一部修正をしております。

2. 同「3. この臨床試験の意義」において、第1パラグラフで標準治療がニボルマブ単剤化学療法であること、第2パラグラフで以前の標準治療がドセタキセル単剤化学療法であったことが記載され、続く第3パラグラフが「しかし」で始まり、ドセタキセルとニボルマブの併用療法の治療効果が期待されているが標準治療と比べたことがないのでどちらが優れているのか分かっていないと続いています。併用療法の治療効果が期待される理由についての説明が欠落しています。第3パラグラフの前に書き加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の該当箇所に、併用療法の治療効果が期待される理由についての説明を記載いたしました。

3. 臨床試験に参加する患者さんの適格基準と除外基準の要点を記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の「4. この臨床試験の治療

法について」に、適格基準と除外基準の要点を記載いたしました。

4. 説明文書「15. 利益相反について」において、利益相反に関する説明内容が正しくありません。分かり易く正確に記載して下さい。また、製薬企業から資金のみならず薬剤の提供を受けることも記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の利益相反に関する説明について修正を行い、製薬会社から薬剤の提供を受けることも明記いたしました。

5. 同「23. 担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局」において、各施設の担当医及び施設研究責任者のみならず、患者相談窓口の電話番号も記載する様式にして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の該当箇所に、各施設の患者相談窓口の電話番号を記載する様式を記載いたしました。また担当医師、施設研究責任者等の記載様式が不明確であったため、合わせて修正をさせていただきます。

6. 誤字・脱字があります(ex. 2 頁「第Ⅱ試験」は「第Ⅱ相試験」、11 頁 4 行目「どちらかの」は「どちらの」が正しい。)。チェックの上訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。初歩的な確認が不十分で申し訳ありませんでした。同意説明文書内の該当箇所の誤字・脱字を修正させていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法

2017年5月9日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 説明文書「2. この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について」において、進行期の説明で「転移している状態」と「周りの臓器に広がっている状態」の違いについて分かり易い説明をお願いしましたが、後者のみでなく前者の「転移」についても、簡単で良いので分かり易い言葉にして説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。不十分な回答・修正で申し訳ございませんでした。同意説明文書内に「転移」についての説明を記載いたしました。

2. 説明文書「15. 利益相反について」において、利益相反に関する説明内容を訂正して頂きましたが、付記された結びの「利益相反の有無にかかわらず、患者さんの不利益につながることはありません。」は言い過ぎです。これを削除し、第2パラグラフの前に「利益相反によって患者さんに不利益が生じないよう利害関係を管理することが求められていて、」を挿入する形に変えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご掲示いただいた内容にて、同意説明文書内の利益相反に関する記載を変更いたしました。

3. 健康被害に対する補償は無しとなっていますが、補償保険加入について検討されたかどうか、検討されていればその結果がどうであったか教えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。補償保険への加入に関しては、三井住友海

上火災保険株式会社へ問い合わせたところ、本試験についてはがん治療を扱うものであり補償保険を適応することは難しいとの回答でした。しかし、臨床試験開始までに三井住友海上火災保険株式会社の臨床試験賠償責任保険へ加入をする予定です。こちらは臨床研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者（研究代表者）が法律上の賠償責任を負担することによって損害を被った場合に保険金が支払われます。また、医療行為に起因する賠償責任については医師が加入する医師賠償責任保険によって対応される事になります。

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答5

先進医療技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセ
タキセル併用療法

2017年5月11日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. プロトコールについて、試験の実施意義や目的を、より明確に具体的に書くように（保険診療上、現在、臨床現場の困っている点を具体的に示し、本試験を実施することで、それがどのような改善されるのか）修正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。新しい免疫療法であるニボルマブは従来の抗がん剤に比べて劇的な効果を示すと言われており、マスコミ等でも繰り返し報道がなされていることから国民の期待は非常に高い状況です。しかしながら、過去の臨床試験のデータに基づくと、5年生存率で評価して「治癒」と考えられるのは、二次治療において依然として5%未満にとどまります。一方で、抗がん剤+ニボルマブの併用療法は、ニボルマブ単剤の効果を増強させる可能性が臨床研究や基礎研究の過去文献から指摘されています。そのため、抗がん剤+ニボルマブの併用療法を臨床試験で評価し、治癒する症例がどのくらい上昇するかを検討すべきところであります。従来は、既承認の抗がん剤同士の組み合わせからなる併用療法を評価するときは、保険償還が可能でしたので、保険診療内で併用療法の臨床試験を実施しておりました。しかしながら、ニボルマブを含む併用療法の保険償還が原則的に認められないようになっていきましたので、保険診療内での併用療法の評価は不可能です。今回、先進医療制度を活用し、現在は保険適用外となる同併用療法の評価をおこない、その結果を活用したいと考えております。

今回は具体的にプロトコールの修正を行ってはおりませんが、上記が試験の実施意義・目的であることをご理解いただけますと幸いです。

2. 厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、本技術を「医療上の必要性が高い」あるいは「医学薬学上公知」として推奨してもらうために、関連学会等とどのように連携し、既存のデータ（診療ガイドライン、ランダム化比較試験の結果など）と今回の試験結果をいかに統

合して、申請を進めて行くことを考えているのか、ご回答下さい。また、「医学薬学上公知」を主張される場合、まだ薬機法上の再審査期間内であるニボルマブについて、製薬企業自らが治験を実施しない理由、あるいは申請者が医師主導治験を実施しない理由（企業からの研究費で医師主導治験の実施も可能です）を、ご回答下さい。添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」における記載事項変更をどのように行うつもりなのか、製薬企業の見解も聞いて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本第3相試験がポジティブな結果となれば、肺癌学会の診療ガイドラインに掲載されることが期待されます。本試験が開始されておりませんので、日本肺癌学会とまだ協議はしておりませんが、ガイドラインへの収載をもとに日本肺癌学会から検討会議へ申請をしていただくことは可能であると考えております。なお、現在、米国において1st lineにおける化学療法との併用試験を実施中です。結果の出る時期によりませんが、当該試験の結果がポジティブとなりましたら、今回我々が示したい2nd lineにおける「化学療法との併用の妥当性」を、米国での1st lineのデータと併せて活用する予定です。

また、本剤の研究開発メーカーである小野薬品工業株式会社に見解を求め、下記の回答を得ました。

ニボルマブは免疫療法の新規薬剤として非小細胞肺癌をはじめ多くのがん腫で企業治験を行い、これまでに悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌において優れた有効性・安全性を確認しています。一方で、がん領域における開発では、治療ライン別の開発、あるいは併用療法の開発など多額の投資が求められています。弊社は現在、非小細胞肺癌に関しては一次治療を対象とした開発に注力しております。一つの適応症の中での様々な抗がん剤との併用療法についても開発の必要があることを承知しながら、多くの選択肢の中から優先順位を付けて企業治験を行わざるを得ないのが実情です。

今回、TORG（胸部腫瘍臨床研究機構）から提案を受けた二次治療におけるニボルマブとドセタキセルの併用療法は、医師により計画された医師主導研究として弊社に支援要請を受けたものです。当試験は、これまでの標準治療であるドセタキセルにニボルマブを上乗せするという医学的・科学的にも関心の高い併用療法と考えております。この併用療法によってさらに恩恵を受ける患者が増し、有用性も高くなる可能性があるのであれば、企業としてこれを支援することも製薬企業の務めであると判断しました。

本研究は第Ⅲ相試験としてデザインされたエビデンスレベルの高い臨床研究になるものと期待しています。

本試験の結果からニボルマブとドセタキセル併用療法の非常に優れた有効性・安全性が示された場合には、その成績を踏まえ TORG や PMDA と添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」書き換えに関して協議させて頂く事を否定するものではありません。

3. 製薬企業が自ら治験を実施しない理由として、企業治験を計画するより先進医療Bの枠組みで試験を実施し、「医学薬学上公知」のスキームで薬事承認を取得する方が廉価であるとの企業判断をしている可能性を危惧します。製薬企業と本試験の実施母体であるTORGとの間で締結を予定している（締結した）契約書をご提出下さい。また、製薬企業が拠出する研究費（委託費？）等のお金の総額がいくらで、何の項目に対して拠出予定なのか（内容詳細）を確認させて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。小野薬品工業株式会社と胸部腫瘍臨床研究機構とで締結した「研究者主導臨床研究に関する契約」及び「覚書」を提出させて頂きます。製薬企業から拠出される委託費は総額 293,800,000 円になります。その内訳詳細につきましては「覚書」最終ページの「別紙」をご参照頂きますようお願いいたします。

以上

(別紙 2)

第 58 回先進医療技術審査部会における 条件付き適にかかる照会事項に対する回答

技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル
併用療法

2017 年 6 月 9 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 様式 9 号の要件について

ニボルマブの最適使用推進ガイドラインに、施設や医師に関する要件（特定機能病院、がん診療連携病院などのいずれかに該当する施設であることなど。）が記載されています。これを見ますと、本申請の要件よりも厳格ですので、この最適使用推進ガイドラインの要件は満たすよう変更してください。

病床数が 50 床以上というのは先進医療 B を実施する施設としては少ない印象です。ここは病院全体の病床数を記載する欄ですが、誤って診療科単独の病床数を記載しているのではないかと念のためご確認ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ニボルマブの最適使用推進ガイドラインにて定めている要件に合わせて、実施届出書様式第 9 号の記載内容を変更いたしました。病床数に関しましては、病院全体の病床数を記載しております。全国の肺がん化学療法を専門としている施設の病床数を調べましたところ、病院全体の最小病床数が 60 床であったため、要件を 50 床以上と記載いたしました。倫理審査委員会による審査体制や看護配置等の他の部分の要件を厳格に設定しておりますので、少ない病床数であっても先進医療 B の実施施設として問題はないと考えております。

2. 資金の精査について

資金の明細を提出していただきましたが、再委託先も含めそれらの積算根拠について追加の説明をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。資金明細の積算根拠につきまして回答させていただきます。

再委託先につきましては、北里大学臨床研究機構に、EDC 設計、症例登録（割

付) プログラム作成・管理、データマネジメント、中央モニタリング、集計・解析、施設監査、先進医療Bに伴う業務(プロジェクトマネジメント、データマネジメント、統計解析)を委託しております。また、論文及び総括報告作成のメディカルライティングの再委託を予定しておりますが、現時点で委託先は未定です。統計解析責任者について、横浜市立大学臨床統計学講座と業務委託契約をしております。賠償保険につきましては三井住友海上火災保険株式会社と契約締結準備を完了しております。また、本資金明細には現在含まれておりませんが、別途扁平上皮癌におけるPD-L1測定については再委託すべく、株式会社エスアールエルとの契約準備を進めており、業務委託費用につきましては小野薬品工業株式会社へ別途請求予定です。

積算根拠の詳細を別紙に提示させていただきます。

なお、小野薬品工業株式会社との本研究の契約書第6条(研究費の支払)6項には、「本研究終了または中止時点で、支払済みの本研究費について余剰がある場合、甲(TORG)は乙(小野薬品)にこれを返還する。」との記載があること、ご報告させていただきます。

以上

※第 58 回部会において「条件付き適」となり、その後「適」となった。

先進医療会議における審議前の変更申請である。

先進医療 B の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

横浜市立市民病院

【先進医療告示番号と名称】

整理番号 B078

既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法

【適応症】

既治療の進行・再発非小細胞肺癌

【試験の概要】

少なくとも 1 レジメンの化学療法歴のある、ⅢB 期・Ⅳ期・術後再発の非小細胞肺癌患者を対象として、「標準治療 A 群：ニボルマブ 3mg/kg (day1, 15, q4w)」と「試験治療 B 群：ニボルマブ 3mg/kg (day1, 15, q4w) + ドセタキセル 60mg/m² (day1, q4w)」のいずれかにランダム割付し、プロトコール治療が中止規準に該当するまで繰り返す。

両群の予後と毒性（主要評価項目：全生存期間、副次評価項目：無増悪生存期間、奏功割合、有害事象発生割合）を比較して、ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法の有用性を検討する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
オプジーボ 点滴静注 (一般名： ニボルマブ)	小野薬品工業株式会社 〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2 TEL 06(6263)5670 Fax 06(6263)2976	100 mg	22600AMX00769	根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	適応外
タキソテール 点滴静注 (一般名： ドセタキセル)	サノフィ株式会社 〒163-1488	80 mg	22100AMX01369	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子	適応内

ドセタキセル)	東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000			宮体癌、前立腺癌	
タキソテール点 滴静注 (一般名： ドセタキセル)	サノフィ株式 会社 〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000	20 mg	22100AMX01407	乳癌、非小細胞肺 癌、胃癌、頭頸部癌、 卵巣癌、食道癌、子 宮体癌、前立腺癌	適応内

【実施期間】

登録期間：先進医療として告示後から3年
追跡期間：2年

【予定症例数】

350 症例

【現在の登録状況】

先進医療告示前のため、現時点での症例登録はございません。

【主な変更内容】

1. 肺癌取扱い規約第8版への変更に伴う適格規準、病期分類、組織分類の記載変更
適格規準 ⅢB期・Ⅳ期・術後再発 → ⅢB期・ⅢC期・Ⅳ期・術後再発
病期分類 UICC-TNM 第7版 → UICC-TNM 第8版
組織分類 WHO分類 1999年版 → WHO分類 2015年版
2. PD-L1 (28-8) 測定の一部保険償還に係る記載変更
3. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の改正に伴う記載変更

【変更申請する理由】

1. 2017年1月に肺癌取扱い規約第8版に改訂されたことに伴い、既に第8版にて施行されている臨床現場の状況を鑑みて、今回、肺癌取扱い規約第7版から第8版への変更をいたしました。
第8版へ変更をすることによって、試験の対象集団が変化するのではないかとこの点について説明をいたします。2次治療における Nivolumab と Docetaxel の比較試験(参考文献 5, 6)は第7版での Stage IIIb/IV を対象にしています。一方、第8版の病期分類は予後の近いものを同じ病期のカテゴ

リーに分類することも目的に改訂されており、IASLC(1999-2010年の39441症例)やNCBD(2000-2012年の780294症例)のデータセットを第8版で分類して予後を検討した報告(Chansky Kら JT0 2017 in press)においても、新たにcT3N2M0を含めた臨床病期IIIb期の予後はこれまでの第7版でのStageIIIb期とほぼ同等の予後を示しているため、対象集団の予後は第8版としても大きく変化することはないと考えます。

また、今回のプロトコールでは初回治療としてプラチナ併用化学療法が行われた症例のみならず、プラチナ併用化学療法+放射線治療が行われた症例の再発も対象としています。cT3N2M0の標準治療は初回治療としてはプラチナ併用化学療法+放射線治療が行われ、その後の再発に対しては2次治療としての抗がん剤を選択するため、2次治療の標準治療は第7版でのStageIIIBと同様に化学療法が選択されます。上記のことより、この度、肺癌取扱い規約第8版への変更をいたしました。

2. 当初はPD-L1(28-8)測定を行う全ての被験者の検査費用を研究費にて負担することを想定しておりましたが、2017年2月より非扁平上皮がんに限りPD-L1(28-8)測定が保険償還にて実施可能となったことを受け、保険償還にてPD-L1(28-8)測定未実施の被験者についてのみ研究費にて検査費用を負担してPD-L1(28-8)測定を実施する記載に変更いたしました。登録前に既にPD-L1(28-8)測定を実施している症例や保険償還にてPD-L1(28-8)測定を実施する症例につきましては、測定結果のみを提供いただくことに変更いたしました。
3. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」2017年2月28日一部改正に伴い、要求事項等の追記及び記載整備をいたしました。

【試験実施計画の変更承認状況】

試験実施計画書の改訂は、2017年7月19日に横浜市立市民病院の倫理審査委員会にて承認済みである。

以上

試験実施計画変更にかかる照会事項(田島構成員)に対する回答1

技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法

2017年8月2日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 説明文書中13項の補償・賠償の説明部分について

修正前の説明文書では、補償だけの説明となっていて、補償が無いことを述べるに止めていましたが、修正後は補償に加えて賠償についても同じ項の中で説明され、しかも賠償はなされることになっているため、補償と賠償の区別及び賠償がどのような場合に為されるものかの説明が無いと理解出来ません。抜けている部分を補足して誤解を生まないようにして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の補償と賠償についての記載を分け、賠償について補足説明を記載いたしました。

以上

試験実施計画変更にかかる照会事項(田島構成員)に対する回答2

技術名：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法

2017年8月8日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 「試験実施計画変更にかかる照会事項に対する回答1」について、補償と賠償を分けて説明されているのは良いのですが、賠償のために医師賠償責任保険にも加入されていて、本臨床試験にもそれが適用されるものであれば、臨床試験賠償保険のみでなく医師賠償責任保険加入の事実についても説明されるのが良いと思います。各保険の内容が不明なので書きぶりの提案は出来ませんが、訂正文からすると、臨床試験賠償保険は試験計画上の問題に起因する損害が賠償の対象で、薬剤の処方量の違いに起因するもの等は含まれないように思われます。仮に臨床試験賠償保険が全体をカバーするものであれば、限定されたものとの誤解を受けない書きぶりにする必要があります。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。前回いただいた「試験実施計画変更にかかる照会事項に対する回答1」に合わせて、同意説明文書内の医師賠償責任保険についての記載を削除しておりましたが、今回のご指摘を受けまして、改めて医師賠償責任保険について記載をいたしました。また、医師賠償責任保険と臨床試験賠償保険の賠償対象について、一部とはなりますが薬剤の処方に関する具体例を記載いたしました。

以上

概要図

既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対する ニボルマブとニボルマブ+ドセタキセルの ランダム化比較第 II/III 相試験 (TORG1630)

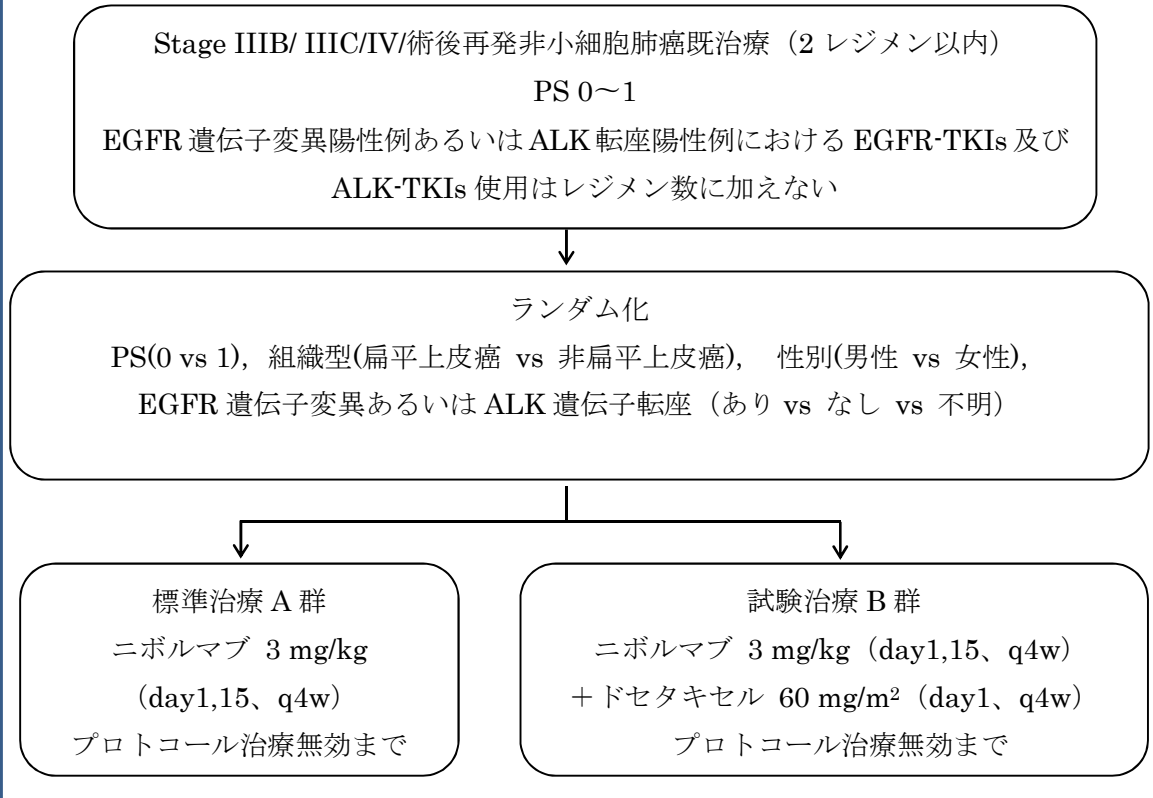
(技術名: 既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法)

対象症例

- 組織診または細胞診で確認された非小細胞肺癌
- 少なくとも 1 レジメンの化学療法歴のある IIIB 期・IIIC 期・IV 期・術後再発 (前治療歴が 2 レジメン以内。EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 治療、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK-TKI 治療はレジメン数にカウントしない)
- 年齢 20 歳以上
- Performance status (PS) 0~1
- 適切な臓器機能を有する, 重篤な合併症を有しない



試験シエマ



試験期間

登録期間:

先進医療として告示後から 3 年(2017 年 11 月~2020 年 10 月)

追跡期間: 2 年

被験者数

各群 175 症例

参加施設

約 30 施設

主要評価項目

全生存期間

副次的評価項目

無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

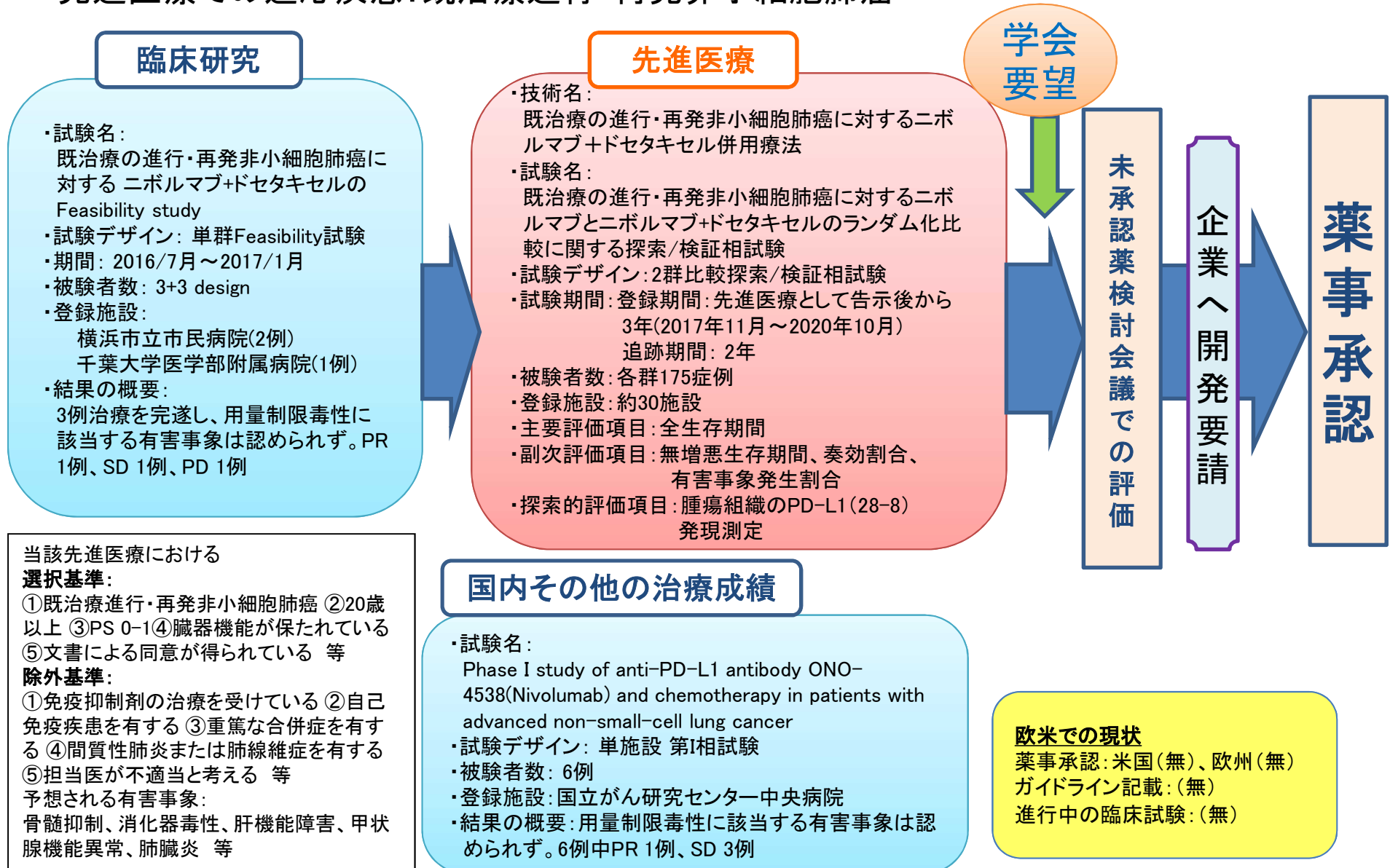
探索的評価項目

腫瘍組織の PD-L1 (28-8) 発現測定

薬事承認申請までのロードマップ(迅速化スキーム①)

試験薬:ニボルマブ+ドセタキセル併用療法

先進医療での適応疾患:既治療進行・再発非小細胞肺癌



【別添1】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・横浜市立市民病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

【別添2】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：既治療の進行・再発非小細胞肺癌

効能・効果：既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果。化学療法が癌に対する免疫応答を賦活化させる作用によって、ニボルマブにドセタキセルを併用することでの生存期間延長に寄与することを期待し、当試験を実施計画する。

【別添3】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準：

以下の基準をすべて満たすものを適格とする。

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌であることが確認されている。
- 2) 少なくとも1レジメンの化学療法歴のあるIIIB期・IIIC期・IV期・術後再発である（臨床病期はTNM分類第8版に従う）。
- 3) 前治療歴が2レジメン以内である症例。EGFR遺伝子変異陽性症例に対するEGFR-TKI治療、ALK遺伝子転座陽性症例に対するALK-TKI治療はレジメン数にカウントしない。
なお、maintenance治療はcontinuous maintenanceは1レジメン、switch maintenanceは2レジメンとカウントする。
 - ・EGFR遺伝子変異陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のEGFR-TKI治療後に増悪が確認され1週間以上経過しているもの。
 - ・ALK遺伝子転座陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のALK-TKI治療後に増悪が確認され1週間以上経過しているもの。
 - ・術後補助化学療法が行われた症例は最終投与日から1年以内、術前補助化学療法が行われた症例は手術日から1年以内に再発した場合、補助化学療法を1レジメンとしてカウントする。
- 4) 同意取得日の年齢が20歳以上である。
- 5) Performance status (PS) はECOGの規準で0～1である。
- 6) 病変を有する患者。ただし測定可能病変の有無は問わない。
- 7) Grade 3以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
胸水に関しては、タルク、抗菌薬、OK-432（これ以外の抗がん剤は不可）の胸腔内注入後、排液を中止して2週間経過した時点で、Grade 3の胸水がみられない場合は登録可能とする。
- 8) 登録前28日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 9) 登録前6週間以内に根治的放射線照射を、または登録前2週間以内に局所の姑息的照射を施行されていない。
- 10) 登録前14日以内の最新の検査値（登録日の2週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数（分節核球＋桿状核球） $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ （登録前検査の14日以内に輸血が施行されていない）
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ 室内気にてSpO₂ $\geq 92\%$ 。ただし、SpO₂ $< 92\%$ の場合、PaO₂ $\geq 60 \text{ torr}$ を満たせば適格とする。
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外規準：

以下のいずれかに該当するものは除外する。

- 1) ドセタキセルの投与を受けた治療歴がある。
- 2) PD-1、PD-L1または細胞障害性Tリンパ球4（CTLA-4）などのT細胞副調節蛋白（免疫チェックポイント）をターゲットとする抗体/薬剤を用いた治療歴がある。ただし、癌ワクチンによる治療歴は認められる。
- 3) 理由を問わず、免疫抑制剤（ステロイドなど）による治療を受けている患者は、治療の開始前に当該薬剤を漸減中止すること（ただし、副腎機能不全を有する患者では、生理学的機能の維持を目的として、プレドニゾロン換算として5mg以下のステロイド補充療法を実施することは認められる）（また治療開始後に制吐目的等でのステロイドの使用は許容される）。

- 4) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。
- 5) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 6) 登録時に腋窩温で38℃以上の発熱を有する。
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 8) 有症状の脳転移を有する（ただし、臨床的に安定している脳転移症例では登録可とする）。
- 9) 免疫賦活薬の投与で悪化する可能性がある活動性の自己免疫疾患を有する。
 - ・免疫抑制治療を必要としない1型糖尿病、尋常性白斑、乾癬、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症を有する患者は適格とする。
 - ・コルチコステロイドによるホルモン補充療法を必要とする患者のうち、コルチコステロイドがホルモン補充のみを目的として使用され、かつ1日の用量がプレドニゾン換算で5mg以下の患者は適格とする。
 - ・全身曝露量が最少となることが知られている投与経路でのステロイド投与（局所、経鼻、眼内、または吸入投与）は許容される。
- 10) コンコントロール不良の糖尿病または高血圧症を合併している。
- 11) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 12) 急性または慢性の重大な感染症。特に以下に該当する場合。
 - ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査陽性である。または後天性免疫不全症候群を有する。
 - ・スクリーニング時のB型肝炎ウイルス（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）感染（HBV表面抗原（HBVsAg）陽性または抗HCV抗体スクリーニング検査陽性時のHCVRNA陽性）。
- 13) 胸部CTで明らかな間質性肺炎または肺線維症（放射線肺臓炎、放射線肺線維症を含む）を有する。
- 14) Grade 2以上の末梢神経障害を有する。
- 15) ポリソルベート80を含む薬剤に対して過敏症の既往歴がある。
- 16) アルブミンに対し過敏症の既往歴がある。
- 17) 妊娠中または避妊の意志がない、または授乳中の女性。
- 18) その他、担当医が本研究の参加に不相当と考える症例。

【別添4】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性評価は、Primary Endpoint として全生存期間 (OS) を用いる。また、Secondary Endpoint として無増悪生存期間 (PFS)、有害事象発生割合及び測定可能病変が残存した症例では奏効割合も取り入れる。

安全性評価は、血液毒性および非血液毒性を NCI-CTCAE Ver 4.0 を用いて評価する。すべてのデータは、北里大学臨床研究機構臨床試験コーディネーティング部にデータセンターを置き、独立したデータ管理と統計解析をおこなう。

【別添5】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間 先進医療として告示後から3年（2017年11月～2020年10月）
追跡期間 2年

予定症例数：350例

既に実績のある症例数：3例

Nivolumab+DocetaxelのFeasibilityを確認することを目的に、2016/7月から2017/1月までの予定で、今回申請試験の研究代表者となる横浜市立市民病院と千葉大学医学部附属病院の2病院でFeasibility studyを行った。

本研究でのPrimary endpointはニボルマブ+ドセタキセル併用療法の1コースの安全性の確認とし、下記に規定したDLT(Dose-limiting toxicities)を3例中2例以上で認めなければ、feasibleと判断することとした。Secondary endpointは有害事象発生割合、2コース終了後の奏効割合とした。

<DLT(Dose-limiting toxicities)>

- ・7日間以上持続するGrade4の好中球減少
- ・3日以上持続するGrade4もしくはGrade3の発熱性好中球減少症
- ・Grade4の血小板減少もしくはGrade3の輸血を必要とする血小板減少
- ・Grade3の非血液毒性（低ナトリウム血症を除く）
- ・Grade2の肺臓炎
- ・コントロール不良なGrade2のブドウ膜炎、視神経障害
- ・コントロール不良なGrade3の悪心、嘔吐、下痢
- ・許容できないGrade3の皮膚毒性
- ・施設基準値の10倍を超えるAST/ALT上昇もしくは1週間持続する施設基準値の5倍以上のAST/ALT上昇
- ・施設基準値の5倍を超える血清ビリルビンの上昇

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号2 年齢 44歳 性別 男性 PS 1	非小細胞肺癌 (扁平上皮癌) cT4N2M1a Stage IV	(自) 2016年 8月 29日 (至) 2016年 9月 8日	生存	2016/8/30～ 1コース目 投与開始。 Nivolumab3mg/kg(254mg/body) day1、 day15+Docetaxel60mg/m2(117mg/body) day1 1コース目の有害事象；皮疹 Grade1、ヘモグロ ビン Grade1(11.7g/dL) 2016/9/27～ 2コース目投与開始。Day15 Nivolumab 投与の好中球数を満たさず、投与延 期。Day17に投与となる。 2コース目の有害事象；ヘモグロビン Grade1 (11.4g/dL)、好中球減少 Grade2(1463/μL)、 脱毛 Grade1、皮疹 Grade1 2コースのプロトコール治療は完遂。DLTには該 当せず。 2コース終了後効果判定 SD。
整理番号3 年齢 58歳 性別 男性 PS 1	非小細胞肺癌 (腺癌) cT4N3M1b Stage IV	(自) 2016年 9月 29日 (至) 2016年 10月 18日	生存	2016/9/30～ 1コース目投与開始。 Nivolumab3mg/kg(mg/body) day1、 day15+Docetaxel60mg/m2(mg/body) day1 1コース目の有害事象；食欲不振 Grade1、下痢 Grade1、便秘 Grade1、関節痛 Grade1、流涙 Grade1、好中球減少 Grade4(360/μL)、白血球 減少 Grade2(2120/μL)、ヘモグロビン Grade2 (9.7g/dL)

		(自) 2016年 10月 28日 (至) 2016年 11月 1日		2016/10/31～ 2コース目投与開始。 2コース目の有害事象；好中球減少 Grade4 (417/ μ L)、白血球減少 Grade3 (1960/ μ L)、ヘモグロビン Grade2 (9.6g/dL)、下痢 Grade1、便秘 Grade1、末梢神経障害 Grade1、流涙 Grade1 2コースのプロトコール治療は完遂。DLTには該当せず。 2016/11/25 腫瘍縮小を確認。2コース終了後効果判定 PR。
--	--	---	--	--

②有効性が認められなかった症例、安全上の問題が生じた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	腺癌 cT2aN3M1b Stage IV	入院期間 0日	生存	2016/8/4～ 1コース目投与開始。 Nivolumab3mg/kg (149mg/body) day1、day15+Docetaxel60mg/m ² (90mg/body) day1 1コース目の有害事象；脱毛 Grade1、皮疹 Grade1、末梢神経障害 Grade1、AST上昇 Grade1、好中球減少 Grade2 (1091/ μ L)、白血球減少 Grade1 (3100/ μ L)、ヘモグロビン Grade1 (11.3g/dL) 2016/9/1～ 2コース目投与開始。 2コース目の有害事象；脱毛 Grade1、疲労 Grade1、発熱 Grade2、感染 Grade1、爪変色 Grade1、末梢神経障害 Grade2、AST上昇 Grade1、ヘモグロビン Grade1 (10.1g/dL)、低アルブミン血症 Grade1 2コースのプロトコール治療は完遂。DLTには該当せず。 2016/10/18 腫瘍増悪確認。2コース終了後効果判定 PD。
年齢 57歳 性別 女性 PS 1				

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の主たる研究仮説は「試験治療（ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）群の全生存期間が標準治療（ニボルマブ単剤療法）群に対して優越性をもって延長される」である。

CheckMate017とCheckMate057のニボルマブの生存期間中央値（それぞれ9.2か月、12.2か月）からプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するニボルマブ単剤治療の生存期間中央値を10.5か月とし、プラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するドセタキセルとbest supportive careの比較試験における生存期間中央値（7.5か月vs4.6か月）からドセタキセルを併用することで、現在の支持療法の進歩も考慮し、3.5か月の生存期間延長が期待できることを期待し、本研究では、対照治療群であるニボルマブ単剤治療群の生存期間中央値を10.5か月、試験療法ニボルマブ＋ドセタキセル併用治療群の生存期間中央値は14.0か月と設定した。指数分布を仮定するとき、ハザード比0.75に相当する。

有意水準片側5%、検出力80%とするとき、299のイベントが必要になる。登録期間3年、追跡期間2年のとき、計338例（1群169例）が必要である。よって350例を予定登録数とする。

【別添6】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

登録：

本研究では症例登録、データの収集、記録、症例報告書の作成には EDC (Electronic Data Capture) システムを使用する。EDC システムの管理はデータセンター(北里大学臨床研究機構)が行う。登録後7日以内にプロトコル治療を開始する。

治療計画：

標準治療の方法 (A群：ニボルマブ単剤療法)

ニボルマブ：3 mg/kg、day 1、15：4週毎

試験治療の方法 (B群：ニボルマブ+ドセタキセル併用療法)

ニボルマブ：3 mg/kg、day 1、15：4週毎+ドセタキセル：60 mg/m²、day 1：4週毎

2.1 に記載した中止規準に該当しない限り、治療を継続する。

【別添7】「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法 (適応症：既治療の進行・再発非小細胞肺癌)	
I. 実施責任医師の要件	
診 療 科	<input checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科または腫瘍内科)・不要
資 格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本内科学会認定医または日本呼吸器専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医または日本がん治療認定機構がん治療認定医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10)年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他(上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診 療 科	<input checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科または腫瘍内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病 床 数	<input checked="" type="checkbox"/> (50床以上)・不要
看 護 配 置	<input checked="" type="checkbox"/> (7対1看護以上)・不要
当 直 体 制	<input checked="" type="checkbox"/> (内科)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：自施設で副作用等への対応が困難な場合は、連携施設(発現した副作用等の専門性を有する医師がいる施設)において直ちに適切な対応および連携し処置が行える体制が整っていること
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヶ月に1回以上の定期開催および要時開催 (迅速審査、臨時開催等)
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・ <input type="checkbox"/> 不要

その他	<p>厚生労働省より示されている、ニボルマブ最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）に記載されている要件を満たしていること</p> <p>1、下記の①～⑤のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>①厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院</p> <p>②特定機能病院</p> <p>③都道府県知事が指定するがん診療連携病院</p> <p>④外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 または外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>⑤抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>2、医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務などが速やかに行われる体制が整っていること。</p>
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	特になし

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。